Aus dem Tropengenesungsheim in Tübingen
Leiter: Prof. Dr. G. Olpp

Über die Methoden der Malariaprovokation

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde
in der
Medizin, Chirurgie und Geburtshilfe

Unter dem Präsidium von

Prof. Dr. O. Müller
Vorstand der Medizinischen Klinik in Tübingen

Der Medizinischen Fakultät in Tübingen
vorgelegt von

Peter Sassen
aus Wegberg

Tübingen 1919

Leipzig / Johann Ambrosius Barth / 1919

Druck von Grimme & Trömel in Leipzig.

Im Verlauf des Weltkrieges, wo man trotz peinlich genau durchgeführter Therapie oft Malariarezidive auftreten sah, ohne im peripheren Blute einen mikroskopisch gesicherten Anhalt für Wechselfieber zu finden, und wo es galt, möglichst schnell die Diagnose zu stellen, empfand man den Mangel eines nie versagenden diagnostischen Hilfsmittels besonders unangenehm. In den Kreisen der Tropenärzte kannte und übte man schon seit Jahren eine Art von Malariaprovokation in Form von mechanischen Eingriffen (Milzduschen, Schwitzbäder usw.) (1). In der einschlägigen Kriegsliteratur fand diese Tatsache — wohl weil die Verfasser meist Malarianeulinge waren — kaum Erwähnung. Meist wird eine Abhandlung des Prager Professors Sieber als Erstarbeit auf dem Gebiet der Malariaprovokation angesprochen. Dieser hatte 1913 in einer Festschrift für Thomayer — leider nur in tschechischer Sprache — vom Auftreten eines typischen Malariarezidives nach prophylaktischer Pockenimpfung berichtet (2). Sieber hatte denselben Fall hinterher mit Tuberkulin, Staphylokokken, Gonokokken und Milch (intramuskulär) behandelt und jedesmal neue Rezidive beobachtet. Welche praktischen Folgerungen er aus seiner Beobachtung zog, blieb unbekannt.

1915 berichtet Freund in der k. und k. Gesellschaft der Ärzte in Wien von einem beobachteten Rückfalle nach Typhusschutzimpfung. Dziembowsky sah einen gleichen Fall (3). Freund zog wie später Grundmann bei Typhus, Cholera und eventueller Pockenschutzimpfung die Schlußfolgerung daraus, jedem Soldaten, der früher einmal an Malaria litt, nach der Typhusschutzimpfung Chinin zu verabfolgen (4). Er wollte der Provokation und damit dem Auftreten eines Rezidives vorbeugen.

Zu Anfang des Jahres 1917 beginnt die Literatur unter Hinweis auf obige Angaben sich eingehender mit der Ausschwemmung

der Plasmodien aus den inneren Organen ins periphere Blut zu beschäftigen. Die verschiedensten Methoden wurden ausgearbeitet und versucht, darunter auch solche, die nie als allgemeine Hilfsmittel in Betracht kommen können. An eine brauchbare Methode müssen wir verschiedene Anforderungen stellen:

1. Der alte Grundsatz nil nocere muß strengste Beachtung finden.

2. Die Wirkung darf nicht nur zufällig auftreten und keine andere Ursache haben.

3. Der Erfolg darf nicht zu lange auf sich warten lassen.

4. Die Methode muß billig und überall anwendbar sein.

Die Punkte unter Ziffer 1 und 2 sind zu selbstverständlich, als daß wir Worte darüber zu verlieren brauchen. Zu Ziffer 3 sei nur bemerkt, daß es besonders heute nicht angeht, Leute länger als eben nötig dem sozialen Leben zu entziehen; denn die junge deutsche Republik wird jede Kraft zu ihrem Aufbau und zu ihrer Festigung nötig gebrauchen. Im Hinblick auf das hier und da zu befürchtende endemische Auftreten ist unseres Erachtens auch die Forderung von Ziffer 4 notwendig.

Wir unterscheiden nach Morawitz (5) 4 Gruppen von Provokationsarten.

I.

Th. von Draga berichtet Anfang 1917 von seinen Mobilisierungsversuchen (6). Er kannte die Siebersche Methode und wußte auch vom Auftreten von Malariarezidiven nach Typhusschutzimpfung. Nach verschiedenen anderen Versuchen, über die später zu berichten sein wird, griff von Draga zum artfremden Eiweiß. Er modifizierte die Siebersche Methode, gab 1 ccm Typhusimpfstoff bei 4 Personen, von denen allerdings 3 vorher schutzgeimpft waren. Der gewünschte Erfolg blieb aus. Darauf injizierte er 5 ccm steriler Milch, intraglutäal, bei 30 Fällen. Bei 13 Fällen war es überhaupt ungewiß, ob jemals Malaria vorgelegen hatte; 5 Fälle zeigten gar keine Reaktion, bei den restierenden 12 Fällen trat zunächst Milchfieber und nach durchschnittlich 10—14 Tagen traten regelrechte Malariaattacken auf. Bei 3 dieser Fälle waren bereits während des unspezifischen Fiebers Plasmodien im peripheren Blute erkennbar.

Zu fast gleicher Zeit wie v. Draga provozierte Brauer auf Anraten Kabeliks zu therapeutischen Zwecken (7). Er wollte die Plasmodien, die in den inneren Organen von den therapeutischen

Mitteln oft nicht erreicht werden, ins periphere Blut locken, um sie hier unschädlich machen zu können. Dazu bediente Brauer sich zunächst eines anderen fremden Eiweißstoffes. Er verwandte zum ersten Male Normalpferdeserum und fand darin eine willkommene Verbesserung der Untersuchungsmethoden. Nach 2—6, gelegentlich auch erst nach 20 Stunden sah er Malariaplasmodien im Blute auftreten. Brauer wandte das Pferdeserum später aber nur in Ausnahmefällen an, weil er einmal befürchtete, daß bei dem Soldatenmaterial durch später enventuell notwendig werdende sonstige Seruminjektionen (Tetanus, Dysenterie) Anaphylaxie auftreten könne; dann aber war das sterile Arbeiten mit Pferdeserum besonders im Felde recht schwer. So griff auch er zur sterilen Milch und injizierte wie v. Draga intramuskulär. Wo dies Verfahren versagte, wandte er Pferdeserum an und fand, daß dies oft aktivierte, wo Milchinjektionen versagten. Brauer machte weiter die Beobachtung, daß nach der Injektion von Pferdeserum eine Temperatursteigerung nur dann auftrat, wenn vorher Plasmodien im peripheren Blute waren. Fand er überhaupt keine Plasmodien oder nur vereinzelte Gameten, dann blieb die Temperatursteigerung aus. Es traten dann aber nach 2—6, gelegentlich noch nach 20 Stunden Plasmodien ins periphere Blut. Ob es später zu typischen Anfällen kam, ist aus Brauers Angaben nicht ersichtlich.

Die Beobachtung Brauers über die Wirkung des Pferdeserums wird von Biedl bestätigt (8). Dieser hält Pferdeserum für das beste Provokationsmittel. Seine Erfahrungen mit Typhusschutzimpfung — er sah in einem Falle nach 24 Stunden Plasmodien — sind auch nicht ungünstig; Biedl bevorzugt aber Pferdeserum. Er beobachtete häufig Auftreten von Plasmodien im Kreislauf ohne Fieberattacken; echte Rezidive sah er gelegentlich gar nicht oder erst nach mehreren Wochen sich anschließen. Auch Biedl stellte Versuche mit Milch an, aber nur in 2 Fällen. Diese fielen negativ aus.

Grundmann stellte eine Anzahl Versuche mit den verschiedensten eiweißfremden Stoffen an (9). 2 Fälle behandelte er mit Choleraimpfstoff (1 ccm) und sah bei einem davon nach 11 Tagen ein Rezidiv. 2 andere Fälle wurden mit Typhusimpfstoff (1 ccm) behandelt. Der Erfolg trat nach 9 bzw. 10 Tagen auf. Welche Resultate nukleinsaures Natron, Alttuberkulin (1—5 mg), Diphtherieserum (5 ccm) zeitigten, gibt Grundmann nicht an. Bei einem Fall, wo er 10 ccm Kuhmilch injizierte, sah er nach 9 Tagen Plasmodien im Blutkreislauf. Weitere Versuche an 8 Leuten brachten

ihn zu der Überzeugung, daß Typhusschutzimpfung das Beste sei. Er verfuhr dann nach folgender Methode. Subkutan wurde in dreitägigen Abständen je 1 ccm Typhusimpfstoff eingespritzt, dabei ging er bis zu 5 Injektionen, meist waren aber nur 2—3 nötig. Durch diese mehrfachen Einspritzungen wollte Grundmann die Wartezeit bis zum Auftreten der Plasmodien abkürzen, was ihm nach seinem Bericht auch gelang. Während nämlich bei einmaliger Impfung Plasmodien meist erst nach 8 Tagen auftraten, zeigte sich bei mehrmaliger Impfung dasselbe Ergebnis meist am Tage nach der 2. Impfung, also am 4. Tage. Auch Grundmann beobachtete 2 Fälle von Malaria tertiana, die trotz Auftreten von Plasmodien im Blutstrom fieber- und beschwerdefrei blieben. Nebenbei sei nur erwähnt, daß Grundmann auch an das Auftreten von Toxinen und Immunkräften bei Malaria glaubt.

L. R. Müller sah mit Injektion von 1 ccm Typhusimpfstoff einigen Erfolg; erfolgreicher hält er die Einspritzung von 5—10 ccm Milch. Beide Methoden ließ er aber fallen zugunsten später zu besprechender Experimente (10).

Wenn wir diese Beobachtungen von Provokationen mit artfremdem Eiweiß gegeneinander abwägen, dann müssen wir sagen, daß nach den bisherigen Resultaten die Injektion von Pferdeserum wohl als die empfehlenswerteste Methode anzusehen ist. Sie verhilft in vielen Fällen zur Sicherung der Diagnose, wo andere Serumeinspritzungen versagen. Die Ergebnisse dieser Provokationen scheinen nicht allzusehr dem Zufall ausgesetzt zu sein. Von einem Versagen hört man nie. Gegen die Anwendung spricht einmal das schon von Brauer erwähnte erschwerte Arbeiten mit sterilem Pferdeserum und dann vor allem die Gefahr des Auftretens von Anaphylaxie bei eventuell später notwendig werdenden Seruminjektionen. Durch den Waffenstillstand verliert der letzte Grund allerdings sehr an Wert. Denn Verwundungen, bei denen ja Tetanusantitoxin verabreicht wurde — und daran dachte Brauer wohl in erster Linie — gehören in Friedenszeiten doch nur zu seltenen Vorkommnissen. Die Billigkeit des Verfahrens spricht zugunsten der Anwendung von Pferdeserum.

Die Zahl der Fälle in denen anderes Serum verabfolgt wurde, dürfte noch zu niedrig sein, um ein abschließendes Urteil darüber zu fällen. Recht gewagt scheint es uns, Tuberkulin in größeren Dosen (0,005) bei den zum Teil doch stark geschwächten Individuen zu geben. Von Brauer hörten wir, daß Milchinjektionen oft ver-

sagen, Biedl machte — allerdings nur bei einem Material von 2 Fällen — dieselbe Beobachtung. Grundmann berichtet nur von einem Fall. v. Draga wandte die Milchinjektion bei 30 Fällen an. Sein Material war aber zur Prüfung einer Methode wenig geeignet, insofern als es bei 13 Fällen fraglich war, ob sie je Malaria gehabt hatten. Jedenfalls ist die Zuverlässigkeit dieser Methode recht bedingt, besonders wenn man bedenkt, daß sie auch gewisse Gefahren in sich birgt. Die Beobachtung v. Draga, daß 2 Fälle nach 5 ccm Milchinjektion überhaupt nicht reagierten, spricht übrigens gegen die Angabe von R. Schmidt, der als erster mit derselben Dosis mit großer Regelmäßigkeit künstliches Fieber erzeugte (11). Kontraindiziert ist Milcheinspritzung sicherlich bei schweren Herzstörungen und Lungenleiden. Fälle von heftiger Atemnot und Auftreten eines Anfalles bei Asthmatikern sind in der Literatur beschrieben (12).

Es bliebe noch übrig ein Wort zu sagen über die Anwendung von Typhusimpfstoff. Die Zahl der Fälle, die nur einmal mit meist wohl 1 ccm Impfstoff behandelt wurden, ist nur sehr klein, genau kann sie nicht angegeben werden. Es zeigt sich aber besonders bei Grundmanns Angaben, daß eine einmalige Injektion von 1 ccm — und höher wird man nicht gehen — nicht genügt, um sicher zu fahren. Wer aber am eigenen Leibe mehrere Impfungen mit Typhusschutzimpfstoff an kurz aufeinanderfolgenden Tagen hat über sich ergehen lassen, wird eine fünfmalige Injektion in einem Zeitraum von 15 Tagen nicht ohne dringende Notwendigkeit vornehmen. Von den intramuskulären Injektionen artfremder Eiweißstoffe halten wir die Pferdeseruminjektion nach den vorliegenden Resultaten am geeignetsten zur Aktivierung von Malariaplasmodien.

Auf welche Weise bei den erwähnten Methoden Ausschwemmung der Plasmodien ins periphere Blut zustande kommt, ist noch schwer zu sagen. Das Fieber, das „in mäßigen Grenzen die Produktion der Schutzstoffe und die Tätigkeit der Leukozyten beeinflußt", wie Saxl es allgemein bei Milchinjektion annimmt (13), kann schlecht das ausschlaggebende Moment sein. Man könnte zwar annehmen, daß durch das Milchfieber die Plasmodien veranlaßt würden, ihre Entwicklung aufzunehmen, und daß dann die folgenden Fieberanfälle Begleiterscheinungen der periodisch stärker auftretenden Parasitenvermehrung im Blut wären. Auch könnte man, wie bei Rezidiven aus Anlaß interkurrenter Krankheiten, an Schwächung

des Organismus, der vielleicht nicht mehr genügend Schutzstoffe hervorbringen kann, denken. Des Milchfiebers bedarf es aber, wie wir hörten, gar nicht. Auch ohne Fieber wurden ja oft genug bei den Provokationsversuchen Parasiten nachgewiesen. Weichards Theorie besteht vielleicht zu Recht, daß nämlich parenterale Einverleibung unspezifischer Proteinkörper eine allgemeine Funktionserhöhung im Organismus hervorruft (14). Infolge dieser „Protoplasmaaktivierung" tritt dann vielleicht — wie E. Fr. Müller annahm — eine myeloische Reaktion auf, die immunisierende Kräfte hervorruft, vor denen die Parasiten in die periphere Blutbahn ausweichen (15). Mit dieser Erklärung würde sich auch Kabeliks Auffassung decken, daß die Malaria-Rezidive ihren Ausgang vom Knochenmark aus nehmen.

Von einer Leukozytose im Sinne von Saxl kann nach den Angaben von Biedl kaum die Rede sein. Dieser zählte nach Pferdeseruminjektionen maximal 14000 Leukozyten, meist fand er aber bedeutend niedrigere Werte.

II.

Eine weitere Anzahl von Provokationsversuchen kann man, wie Morawitz es tut, zu einer zweiten Gruppe zusammenfassen. Diese Versuche haben das Gemeinsame, daß Substanzen injiziert werden, welche die Blutzirkulation beeinflussen.

Neuschloß versuchte zuerst mit Mutterkorn eine Mobilisierung der Plasmodien in den inneren Organen herbeizuführen (16). Wegen der unregelmäßigen Wirkung ließ er aber bald davon ab. Er griff zu den Extrakten der Nebenniere und Hypophyse und fand bei 100 Fällen 90 positive Ergebnisse. Gelegentlich sah er Erfolg schon nach 4—6 Stunden, und zwar wirkten Adrenalin am schnellsten, die Hypophysenextrakte am langsamsten. Die verabfolgte Dosis gibt Neuschloß nicht an. Er nahm Milzpunktionen vor und kommt zu dem Ergebnis, daß Plasmodien nur austreten, wenn das Milzpunktat solche aufweist.

Gleichzeitig mit Neuschloß und unabhängig von ihm stellten Schittenhelm und Schlecht in Gemeinschaft mit Böhme Versuche mit Adrenalin an. Sie gingen von der Tatsache aus, daß dieses Mittel Blutdruckschwankungen hervorruft; auch kannten sie Freys und Oehmes Versuche, wonach durch Adrenalin Blutbestandteile aus der Milz ausgeschwemmt werden (17). Sie injizierten 1 mg, Boehme zuweilen 1,5 mg Adrenalin subkutan. Gelegentlich

trat ein typischer Malariaanfall am Tage der Injektion auf, meist erfolgte der erste Anfall aber einen Tag später. Oft blieb es bei einem einmaligen Temperaturanstieg, häufiger traten mehrere paroxysmale Attacken auf. — Biedl sah nie Erfolg mit Adrenalin und Pilokarpin. Über Zahl und Art der Fälle, sowie Art und Dosis der Anwendung sagt er leider nichts. Dagegen konnte Olpp in sechs aufeinanderfolgenden Fällen von latenter Malaria die provozierende Wirkung ein- oder zweimaliger subkutaner Injektionen von 0,001 Adrenalin bestätigen.

Seyfarth gab Ergotin, Bestandteile der Nebenniere und Hypophyse sowie Mutterkorn (18), läßt uns aber im ungewissen über Art und Dosis der Anwendung, sowie Zahl der Fälle und Resultate. Auch die Methode von May, der Arsazetin in einer Serie von je 14 Injektionen verabreichte, wirkt durch Anregung der Blutneubildung auf den Zirkulationsstrom (19). Er sah damit 76 % positive Ergebnisse. Auch May berichtet nicht über Zahl der Versuchsfälle und Höhe der Dosis. Bei seinen 1000 Malariafällen dürfte die Zahl recht stattlich sein. Die Versuche mit einer anderen Arsenverbindung, dem Salvarsan, wie sie von Bittorf (20) mit Erfolg angestellt wurden, haben u. E. schon nach den bisherigen Erfahrungen mit anderen Methoden hinter diesen zurückzustehen. Ob in diesen Fällen die Wirkung den vielfach nach der Injektion von Salvarsan auftretenden Temperatursteigerungen zuzuschreiben ist, bleibe dahingestellt. Jedenfalls wird man bei Vorhandensein gleichartiger und harmloserer Methoden lieber zu diesen greifen, um vor akuten, hämorrhagischen Enzephalitiden geschützt zu sein.

Die Ergebnisse der Versuche Mays über Arsazetin mit 76 % Erfolgen sind ebenfalls nicht soviel versprechend, daß man diese Methode verschiedenen anderen Methoden im Werte gleichsetzen oder gar vorziehen könnte. Das ursächliche Moment dürfte sich mit dem vom Salvarsan decken. Bei mehrmaligen Injektionen ist mit Giftwirkungen auf das Nervensystem, besonders auf den Nervus opticus, wie sie bei Atoxyl und seinen Derivaten vielfach beobachtet wurden, zu rechnen (21). Ferner wird eine Beobachtung bei 14 Injektionen auch bei diesem Mittel zu lange währen, um es allgemein empfehlen zu können.

Die Mutterkornsubstanzen wirken vasokonstriktorisch, erhöhen also den Blutdruck und werden so die Ausschwemmung herbeiführen können. Außer der Gesäßkontraktion und Blutdrucksteigerung der Mutterkornextrakte ist zu beachten, daß sie auch eine

krampferregende, gangränerzeugende und zuletzt eine Uterus beeinflussende Wirkung haben können. Sie sind also nur mit äußerster Vorsicht — bei Schwangeren überhaupt nicht — zu gebrauchen. Die Nebenwirkungen des Pilokarpins auf Auge, Darm, Uterus und Herz dürften auch dieses Mittel wenig empfehlen.

Janni berichtet von Erfolgen bei Fällen, die er mit 1—2 mg Strychnin behandelte (22). Ziemann prüfte das in 8 Fällen von latenter Malaria tropica nach, hatte aber keinen Erfolg dabei. Es dürfte sich auch hier um eine Blutdrucksteigerung infolge erhöhter Beweglichkeit der vasomotorischen Zentren und des Vaguszentrums handeln. Die starke Giftwirkung des Strychnins wird vor der Anwendung zurückschrecken lassen.

Von den Extrakten der Hypophyse ist es bekannt (23), daß sie eine zwar langsame, aber lange vorhaltende Blutdrucksteigerung hervorrufen. Bei Schwangeren gebietet sich Vorsicht, weil am Uterus energische Wehen hervorgerufen werden. Was sehr gegen das Mittel spricht, ist die noch unerklärte Tatsache, daß alle Wirkungen dieses Hormons in manchen Fällen zwar einmal auftreten, aber nicht beliebig oft sich wiederholen lassen. Diese Beobachtung scheint bei den Provokationsversuchen bisher noch nicht gemacht zu sein, wird doch gelegentlich Wiederholung der Injektionen empfohlen.

Weiterhin müssen die Hypophysenhormone wegen ihrer langsamen Wirkung hinter anderen Mitteln, besonders hinter Adrenalin, zurückstehen. Dieses Hormon der Nebenniere (24) ruft durch seine Wirkung auf das sympathische Nervensystem eine Gefäßverengerung und damit, wie schon erwähnt, eine plötzliche Blutdrucksteigerung hervor. Dabei ist zu bemerken, daß die Gefäße des Splanchnikusgebietes der vasokonstriktorischen Wirkung des Adrenalins in stärkerem Maße unterliegen, als die Gefäße der Peripherie (25). Auch die glatte Muskulatur unterliegt der Kontraktion. Vielleicht werden, wie Neuschloß es für wahrscheinlich hält, dadurch die Plasmodien aus der Milz in die periphere Blutbahn gepreßt. Allerdings müssen wir betonen, daß ein Milzpunktat nicht als voll beweisfähig für Vorhanden- oder Nichtvorhandensein von Plasmodien angesehen werden kann. Sehr leicht kann ein geringer Gehalt von Parasiten der Injektionsnadel entgehen. Durch die Kontraktion der Milzmuskulatur wäre es auch möglich, daß Parasiten, die sich im Zwischengewebe festgesetzt haben und durch die treibende Kraft des Blutes nicht mehr in den Zirkulationsstrom gelangen können, in die Gefäße zurückgepreßt

werden, während sie sonst nur durch ihre eigene amöboide Beweglichkeit oder durch phagozytäre Aufnahme in die Zellen dorthin gelangen könnten (26).

Schittenhelm und Schlecht sahen nach einzelnen Adrenalininjektionen Tachykardie und Angstgefühl. Diese Herzerscheinungen, die aber nur minimal waren und bei Bettruhe bald verschwanden, sind darauf zurückzuführen, daß der Nervus accelerans ein Teil des Sympathikus ist. Unangenehm kann auch die Pupillenerweiterung durch Wirkung des Nervus sympathicus auf die Irismuskulatur werden. Bei Schwangeren ist gleiche Vorsicht wie mit den Hypophysenextrakten geboten. Eine besonders üble Giftwirkung, die auch schon bei kleinen Dosen des Adrenalins — wenn sie häufiger verabfolgt werden — auftreten kann, ist eine krankhafte Veränderung der Arterien. Das Adrenalin ist aber nach den bisherigen Erfahrungen von den die Blutzirkulation und den Blutdruck beeinflussenden Substanzen das billigste, allgemein anwendbare und am schnellsten wirkende Mittel. Damit soll nicht gesagt sein, daß es ein vollkommen zuverlässiges, diagnostisches Hilfsmittel ist. Um vor Zufälligkeiten geschützt zu sein, sind noch weitere Beobachtungen nötig.

III.

An 3. Stelle sei eine andere Gruppe von Methoden angeführt, die aktivierend wirken soll.

In Italien bedient man sich schon seit Jahren des Chinins als provozierendes Mittel. Von Cori war eine Methode angegeben, die neuerdings von Mandoki und Maule angewandt wurde (27). Diese berichten über 123 Fälle, die sie damit behandelten. Danach wird in verdächtigen Fällen 0,05 Chin. hydrochloric. täglich bis zum Auftreten von Parasiten verabreicht. Die Dosierung muß, um Erfolg zu zeitigen, 4 Wochen lang durchgeführt werden. Die beiden Autoren sahen über 50 % positive Ergebnisse. Bei den Fällen, die nicht reagierten, wurden andere Methoden — anscheinend meist Pferdeserum — angewandt. Darauf zeigten noch 7 Fälle positive Ergebnisse. Der Erfolg trat bei 63 Fällen 61 mal binnen 3 Wochen, bei 2 Fällen in der vierten Woche auf.

V. Draga berichtete anfangs 1917 ebenfalls von Versuchen mit Chinin. Er sah dabei nur in wenig Fällen Erfolg und gab sie als provozierende Methode bald auf. Minarek und Schopper erwähnen eine Ausschwemmung von Tropikaparasiten nach Injektion

von 50 %iger Chinin-Glyzerinlösung (28). Sie wandten die Injektion zu therapeutischen Zwecken an und übergehen die Bedeutung der Beobachtung. Sie scheinen anzunehmen, daß die Ausschwemmung dem Glyzerin zuzuschreiben ist. Man kann sich vorstellen, daß das Glyzerin stark Wasser entzieht, wodurch die Blutkörperchen eine höhere osmotische Spannung erhalten, als das normale Blutplasma, und daß diese, sobald sie in Gefäßgebiete mit noch normalem Plasma kommen, der Hämolyse verfallen. Infolge der Hämolyse würde dann vielleicht eine Knochenmarksmehrleistung hervorgerufen, vor der die Parasiten ins periphere Blut ausweichen. Versuche, die von Wobornik mit hämolytischen Stoffen (Milchsäure) angestellt wurden, sollen nach Kabelik die Brauchbarkeit dieser Methode erwiesen haben (29). Näheres ist darüber leider nicht angegeben. Es ist der Austritt der Plasmodien vielleicht auch mit einer Blutdruckschwankung infolge Entziehung von Flüssigkeit zu erklären. Die Angaben von Trincas, der durch Chinininjektionen eine Ausschwemmung veranlassen wollte, wurden von Ziemann nachgeprüft. Er konnte sie nicht bestätigen (30).

Die Ausschwemmung nach Einnahme kleiner Chinindosen ist schwer zu erklären. Vielleicht hängt sie mit der von verschiedenen Forschern beobachteten, vermehrten Beweglichkeit der jungen und halberwachsenen Malariaparasiten nach erfolgter Aufnahme des Chinins zusammen, die als Reizerscheinungen aufgefaßt werden (31).

Wenn v. Dragas Beobachtungen so wenig mit denen von Mandoki und Maule übereinstimmen, so mag das seinen Grund darin haben, daß er die Dosierung zu kurze Zeit durchführte. Die Erfolge der letzteren mit über 50 % sind gewiß recht schön, aber zuverlässig kann man eine solche Methode nicht nennen. Auch die lange Dauer derselben spricht gegen ihre allgemeine Verwendbarkeit.

IV.

Eine 4. Gruppe von Provokationen bedient sich physikalischer Mittel. Reinhard kannte Bachs Beobachtung, daß einfache, ultraviolette Quarzlichtbestrahlungen Blutdruckschwankung hervorrufen (32). Er bestrahlte mit genuinem, unfiltriertem Quarzlampenlicht („Künstliche Höhensonne“) in Abstand von 60 cm täglich, mit 3—5 Minuten anfangend, steigend auf 1 Stunde, in der Dauer von 10—14 Tagen, eventuell noch 1 Woche länger. Meist erschienen aber nach 4—5 Sitzungen Schizonten im Blut, gelegentlich auch ohne Fieberanfall. Auf diese Weise behandelte

er 38 latente Malariafälle, und zählte in 24 Fällen = 36 % positive und in 14 Fällen = 37 % negative Ergebnisse. Von diesen letzteren wurde bei 7 Fällen die Bestrahlung vorzeitig abgebrochen. Als Kontrollfälle hatte Reinhard 34 latente Malariafälle, die er während derselben Zeit ohne Bestrahlung und ohne Chinin ließ. Davon zeigten in dieser Zeit 10 = 30 % Plasmodien, 24 = 70 % blieben frei.

Die Parasiten traten bei den Bestrahlten in der Hälfte der Fälle binnen 7 Tagen, bei 5 Sechstel der Fälle binnen 12 Tagen auf. Bei den Kontrollfällen traten nach drei und einer halben Woche noch Rezidive auf. Die Zeitersparnis fällt sofort in die Augen. Mehr oder weniger starke Hautreizung (Erytheme, Pigmentierung, Epidermisabschilferung und Blasenbildungen) blieben aus, als Reinhard vor das genuine Licht ein Blaufilter schaltete. Dieses läßt die gefährlichen Strahlen unter 280 μμ Wellenlänge nicht unterschreiten. Mit dieser Methode konnte von der ersten Sitzung an 1 Stunde lang bestrahlt werden, ohne daß Nebenerscheinungen beobachtet wurden. Reinhard bestrahlte 30 Minuten von vorn und 30 Minuten von hinten. Die Parasiten erschienen oft nach 2—4 Tagen. Um die Wirkungen noch zu verstärken, nahm Reinhard schließlich die Aureollampe (Siemens & Halske), die Strahlen mit 280 μμ Wellenlänge auch nicht unterschreitet. Damit sah er nach 1—3 Tagen Erfolge. Vielleicht wirkt die Wärmestrahlung dabei mit. Reinhard sah dabei auch wieder Hautreizung, so daß er anrät, bei der ersten Sitzung 40 Minuten nicht zu überschreiten. Als Folge der Wärmewirkung sah er auch Herzerscheinungen (Palpitation, vasomotorische Erscheinungen).

Erwähnt zu werden verdient noch, daß Reinhard bei der ersten Methode auch die Wärmewirkung erprobte, indem er einen Glühlampenring vorschaltete. Er kam aber zu dem Ergebnis, daß nicht die Wärme, sondern das ultraviolette Licht den Erfolg brachte.

L. R. Müller gibt nach Erprobung von Typhusimpfstoff und Milchinjektion Reinhards Bestrahlungen den Vorzug. Auch er wandte reine Glühlichtbäder an und sah bei diesen, wie bei Bestrahlung in 20—30 % noch Plasmodien auftreten in Fällen, die nach sorgfältiger Behandlung als geheilt angesehen wurden. Er sah auch Parasiten ohne Temperatursteigerung.

In einem Fall von kryptogenetischem Fieber bei einer Patientin, die nie aus Württemberg herausgekommen war und dem Tropen-

genesungsheim am 11. Oktober 1917 von Tuttlingen überwiesen wurde, verdanken wir der Reinhardschen Provokationsmethode eine rasche Klärung. Es handelte sich um ein 21jähriges Dienstmädchen mit 88% Hgl der Norm, nur 5% gr. Mononukleären, aber etwas vergrößerter Milz. Die mikroskopische Untersuchung vor der Provokation fiel mehrmals negativ aus. Nach 5 Bestrahlungen mit künstlicher Höhensonne, unter Anwendung des Uviolschirmes, bei denen eine Höchstdauer von 25 Minuten erreicht wurde, trat am 9. Tage eine Temperatursteigerung von 38,7° auf. Im Blut fanden sich jetzt zahlreiche Tertianaringe. Derartige, in Deutschland erworbene Erkrankungen dubiöser Art werden voraussichtlich in kommenden Jahren häufiger Veranlassung zu einer Provokation geben.

Mit „künstlicher Höhensonne" sah May (33), der ein therapeutisches Ziel damit verfolgte, in 80% Plasmodienausschwemmungen. Er bestrahlte abwechselnd Brust und Rücken, fing an mit Sitzungen von 5 Minuten und stieg bis zu 1 Stunde. May zieht aus seinen Beobachtungen den Schluß, daß ein Patient entlassungsfähig ist, wenn an fünf aufeinanderfolgenden Tagen die Bestrahlung von 1 Stunde Dauer ohne Plasmodienaustritt ertragen wird. Mit einer Kombination von Milchinjektionen mit Höhensonnebestrahlungen des ganzen Oberkörpers glaubt Morawitz (8) besonders günstige Resultate erzielen zu können. Er erreichte bei den Bestrahlungen, anfangend mit 2 Minuten, nach 10—14 Tagen 30 Minuten Höchstdauer. Andere Einzelheiten gibt Morawitz leider nicht an.

In der Annahme, daß das Licht Einfluß auf Aktivierung der Plasmodien habe, weil doch die Rezidive in der wärmeren Jahreszeit häufiger auftreten, ließ v. Heinrich Sonnenbäder von 1 Stunde Dauer in unbekleidetem Zustande nehmen (34). Er sah dabei hohe Temperaturen bis 40° auftreten und fand auch Plasmodien im Blute.

Deutsch hoffte durch Röntgenbestrahlung der Milzgegend, die nach früheren Versuchen Kontraktion dieses Organs hervorruft, die Parasiten ins Blut treiben und abtöten zu können (35). Seine Erfolge entsprechen aber nicht den theoretischen Voraussetzungen. Von Provokation zu diagnostischen Zwecken spricht er nicht.

Versuche von Biedl mit Röntgenbestrahlung brachten zwar Fieberanfälle hervor, eine Ausschwemmung von Plasmodien wurde aber nicht beobachtet. Dasselbe sagt Biedl von Bestrahlung mit

„künstlicher Höhensonne". Über Material und Art der Behandlung spricht er sich leider nicht aus.

Das Wirksame bei der Quarzlichtbestrahlung sieht Reinhard, wie bereits erwähnt, in der Lichtwirkung. V. Heinrich und Kißkalt (36) sind derselben Ansicht. Der Export mag dadurch bewerkstelligt werden, daß Teile der Milz, die im allgemeinen vom Blute nicht durchströmt werden, vorübergehend von einem stärkeren Blutstrome passiert werden. In diesen Milzteilen, besonders in den Sinus, hoffte auch Reinhard die Plasmodien antreffen und mit dem Blutstrome mitschwemmen zu können.

Darin, daß die Höhensonnebestrahlung die Blutneubildung stark anregt, und besonders die alsdann hohe Zahl der Erythrozyten nach der Bestrahlung bald sinkt, um bei Wiederholung wieder anzusteigen, sieht May gleichsam eine Massage der blutbildenden Organe, durch die Plasmodien ins periphere Blut getrieben werden.

Wie wir uns die eventuelle Wirkung der Röntgenbestrahlung erklären, sagten wir bereits. Die vorliegenden Erfahrungen mit dieser Methode lassen sie bis jetzt als wenig empfehlenswert, besonders hinter der Quarzlichtbestrahlung, zurückstehen. Bei Fieber und schlechtem Allgemeinbefinden dürfte eine Röntgenbestrahlung stets kontraindiziert sein. Deutsch sah bei Milzröntgen Schwarzwasserfieber auftreten. Er bestätigt damit Angaben anderer Autoren (37).

Von den Bestrahlungen erscheint uns nach den vorliegenden Beobachtungen die Quarzlichtbestrahlung mit vorgeschaltetem Uviolfilm die beste Methode zu sein. Sie ist harmlos, wirkt in kurzer Frist, ist anscheinend weniger zufällig als andere, insbesondere die Röntgenbestrahlung. Was gegen sie als allgemeines Hilfsmittel spricht ist die Tatsache, daß ihre Anwendung für den praktischen Arzt vorläufig noch zu kostspielig ist und sich wohl noch lange auf gut eingerichtete Krankenhäuser beschränken muß.

Gelegentlich hört man vom Auftreten von Rezidiven beim Besteigen hoher Berge. Dazu ist zu bemerken, daß Appel einen gewissen Zusammenhang zwischen Barometerstand und Auftreten von Rezidiven feststellte (38). Er kam zu dem Schluß: „Je mehr Luftschwankung, um so mehr Rezidive." Hier würde das Auftreten der Plasmodien im peripheren Blut auch wohl der Blutdrucksteigerung als Folge der Luftdruckherabsetzung zuzuschreiben sein.

V. Draga hatte an Verabreichung von kalten Duschen auf die

Milzgegend gedacht. L. R. Müller sah aber dabei keinen Erfolg. Seyfarth dachte an Aktivierung durch kalte und heiße Duschen, heiße Packungen und Bäder, sowie an rhythmischen Druck des Rippenbogens auf die vergrößerte Milz. Ziemann empfiehlt Schwitzbäder (nach Quinke) bzw. kalte Duschen mit Chiningaben, während er von den anderen Methoden wenig wissen will (39). Salatschek und Falta sahen Ausschwemmung nach Dampfbädern (40). Munks Ruderübungen (41), mit denen er Parasiten aktivieren wollte, um festzustellen, ob die Behandlung von Erfolg gewesen war, dürfte sich mit der Methode der rhythmischen Bewegungen des Rippenbogens von Seyfarth decken. Munk sah dabei Anfälle und Parasiten zugleich, aber auch Anfälle ohne Parasiten im peripheren Blutstrom.

Ziemann sagt, daß er in zwei Fällen bei palpabler Milz durch Milzmassage Mobilisierung vergeblich versucht habe. Fabiana will dasselbe bereits 1910 angeblich mit Erfolg durchgeführt haben (42).

Bei einer Armee ließ Wassmund 1918 bei den Soldaten, die 1917 an Malaria gelitten hatten, Provokationen anstellen; darüber berichtet Hoffmann (43). Es waren das 482 Fälle. Leider wurde das periphere Blut nur gelegentlich vor der Provokation auf Parasiten untersucht. Deshalb sind nur bedingt Schlüsse aus den Ergebnissen zu ziehen. In zehn Sanitätsanstalten wurden die Prozeduren vorgenommen. Hoffmann ließ zwei Arten von Provokationen anwenden; er mißt beiden anscheinend gleichen Wert zu, denn aus den Resultaten ist nicht zu ersehen, durch welche Methode sie gewonnen sind. Die Verfahren seien kurz skizziert.

Methode 1: Erhitzung im Heißluftkasten bei 55° C für 10 Minuten bis zu leichter Schweißbildung; anschließend Abkühlung im Vollbad von 20° C 3 Minuten lang. Bettruhe. Nach einem Tag Bettruhe Wiederholung.

Methode 2: Faradisation der Milzgegend bis zur starken Hautrötung an zwei aufeinanderfolgenden Tagen, dazu Muskelarbeit. Hinterher warme und kalte Duschen oder auch warme Milzkompressen. Einen Tag Bettruhe.

In 35 Fällen traten nach Hoffmanns Verfahren Plasmodien auf und zwar in 13 Fällen nach der ersten, in 3 Fällen nach der zweiten, in 4 nach der dritten, in 3 Fällen nach der vierten Provokation. Am spätesten erschienen Parasiten (einmal) nach der zwölften Provokation. Schädigungen wurden nicht beobachtet. — Nebenbei

sei erwähnt, daß bei 9 % der geheilt gewähnten 482 Mann noch Plasmodien gefunden wurden; bei in der Nähe stehenden österreichischen Truppen waren es 8 %.

Einen Prozentsatz, wie oft die Aktivierung gelang, kann man natürlich nicht aufstellen, weil man nicht weiß, wieviel Mann von den Untersuchten überhaupt noch an latenter Malaria litten. Hoffmann kommt zu dem Resultat, daß die Provokationen völlig unschädlich und auch in sozialhygienischer und therapeutischer Hinsicht beachtenswert sind.

An eine Faradisation der Milzgegend hatte früher schon Th. v. Draga gedacht. Er gibt aber keine Resultate bekannt. — Das Ursächliche dürfte bei der Faradisation in einer Kontraktion der Milz liegen. Aber ein älterer Fall mit festem, fibrinösem Milzgewebe wird kaum noch auf den elektrischen Strom mit Parasitenausschwemmung reagieren. Alle diese Methoden haben das Gemeinsame, durch physikalische Maßnahmen auf den Organismus einzuwirken, sei es durch Sonderwirkung insbesondere auf die Milz (Faradisation) oder durch Allgemeinwirkung auf den Zirkulationsstrom (Heißluft, Bäder). Die letzteren wären jedenfalls vorzuziehen, weil dadurch gegebenenfalls nicht nur die Parasiten in der Milz, sondern auch in anderen Organen (Leber, Gehirn) zum Export gebracht werden könnten. Das ausschlaggebende Moment dürfte auch hier in der Erhöhung der Herztätigkeit und der damit zusammenhängenden Änderung der Blutzirkulation zu suchen sein. Diese Methoden stellen sich billig und sind, wie z. B. Bäder, fast überall auszuführen.

Bis jetzt ist die Zahl der Beobachtungen bei all diesen Methoden noch zu klein, als daß man sich für die eine oder andere endgültig entscheiden könnte. Vielleicht wird erst die Kombination verschiedener Methoden das beste sein. Vielfach sind solche Kombinationen — wie wir bereits hörten (Brauer, Böhme, May, Morawitz, Hoffmann) — schon mit Erfolg angewandt worden.

Gegen Milzmassage spricht Ziemann sich aufs allerdringlichste aus (44). Er sah „auf Grund unbedeutender Gewalteinwirkung" Milzrupturen.

Zum Schluß wäre noch in Erwägung zu ziehen, ob nicht der erste Punkt unserer Forderungen an die Brauchbarkeit einer Methode (nil nocere) gegen Anwendung eines jeden Reizverfahrens spricht. Plehn lehnt in einem Eigenreferat, in dem er leider keine

Gründe angibt, Provokationen ab (45). Man könnte sich mit Helly denken, daß durch die Mobilisierung ein Prozeß, der sich selbst überlassen vielleicht ganz ausheilte oder dauernd latent bliebe, zum Aufflackern käme, und dadurch eine bedenkliche Schädigung des Organismus auftrete. Eine solche Schädigung sah man aber bei den empfohlenen Maßnahmen bisher nicht. Ob aber nicht bei jeder latenten Malaria schließlich ein Rezidiv auftritt, muß noch dahingestellt bleiben, bei Malaria ohne Behandlung gehört jedenfalls Ausbleiben von Rückfällen zu den größten Seltenheiten.

Anders verhält es sich mit der Frage, ob wir die Aktivierung zu therapeutischen Zwecken empfehlen wollen, wie es viele Autoren tun. Sie wollen Plasmodien in die periphere Blutbahn locken, um sie den therapeutischen Mitteln besser zugänglich zu machen. Um das zu erreichen, müßten wir vor allem die Forderung stellen, daß die Reizwirkung recht lange anhielte, damit möglichst alle Plasmodien ohne allzu häufige Wiederholung der Prozeduren unschädlich gemacht werden könnten. Die Literatur gibt uns über die Dauer der Wirkung der verschiedenen Provokationsarten bis jetzt wenig Auskunft. Die Frage nach der Möglichkeit einer Unschädlichkeitsmachung aller Plasmodien kann sie bei der Kürze der Zeit, seitdem Provokationen allgemeiner angewandt werden, noch nicht beantworten. Lehrt uns doch die Kriegsliteratur immer wieder, daß trotz sorgfältigst durchgeführter Therapie noch nach Jahren Rückfälle auftreten. Beweiskräftige Belege für eine Abkürzung der Behandlung infolge provokatorischer Eingriffe gibt sie nicht. Auf die Möglichkeit mit der Provokation gleichzeitig eine Abtötung der Plasmodien zu erreichen, wie es vielleicht bei Röntgentiefenbestrahlung erreichbar wäre, sei nur hingewiesen. Allzu große Hoffnungen in dieser Beziehung dürften nicht angebracht sein.

Auch über einen prognostischen Wert der Reizverfahren läßt sich noch nichts Bestimmtes sagen. Es scheint uns fraglich, ob der Optimismus einzelner Autoren in dieser Frage angebracht ist.

Im Verlaufe unserer Ausführungen haben wir immer nur von Plasmodien gesprochen, uns also an die grobe Form gehalten und kaum Unterschiede zwischen den einzelnen Plasmodienarten — Schizonten und Gameten oder gar zwischen ihren Geschlechtsformen — gemacht. Bei den vorliegenden Untersuchungsergebnissen konnten wir nicht anders verfahren, weil die meisten Autoren sich um feinere Unterschiede nicht kümmerten oder gar wie Plehn noch auf dem Unitarierstandpunkt stehen. Aus demselben Grunde haben wir von

der mikroskopischen Untersuchungsmethode nicht gesprochen. Auch darüber wurden von den Autoren nur selten Angaben gemacht. Es hat den Anschein, als ob die Anreicherungsmethode des dicken Tropfens bevorzugt wurde.

Es seien noch einige Worte angefügt über das Untersuchungsmaterial und seine Behandlung, sowie über Schlußfolgerungen, die man aus diesen Faktoren ziehen kann. Wie die Methode, so muß das Untersuchungsmaterial, das zur Aufstellung einer solchen führen soll, verschiedene Forderungen erfüllen:

1. Von den mit einer Methode behandelten Leuten muß feststehen, daß sie an latenter Malaria leiden. Nur dann erhalten wir richtige Verhältniszahlen.

2. Gleichzeitig müssen unter genau denselben Verhältnissen Leute mit latenter Malaria ohne Mobilisierungsversuche auf Ausschwemmung von Plasmodien beobachtet werden (Kontrollfälle).

3. Beide Gruppen müssen gleichgroß und möglichst zahlreich sein, damit die daraus gezogenen Folgerungen nicht gegen das Gesetz der großen Zahl verstoßen.

4. Die mikroskopische Untersuchungsmethode muß bei allen Präparaten dieselbe sein und möglichst unterscheiden zwischen jungen und älteren Formen, sowie Geschlecht der Plasmodien.

5. Erst ein Vergleich der Gruppen unter Ziffer 1 und 2 wird ausschlaggebend sein.

An solchen exakt vergleichenden Methoden fehlt es bisher. Sie sind heute auch schwer durchzuführen. Im Militärsanitätswesen wäre das leichter möglich gewesen. In den von Hoffmann berichteten Fällen war schon ein schöner Ansatz vorhanden.

Bis jetzt kann man sagen, daß Bestrahlungen mit filtriertem Quarzlicht nach Reinhard, oder, wo das aus äußeren Gründen nicht möglich ist, Injektion von Adrenalin nach Schittenhelm u. a., vielleicht in Verbindung mit harmlosen physikalischen Experimenten (Rudern, Gepäckmarsch), als die besten Verfahren zu Provokation von Malariaplasmodien anzusehen sind. Allerdings wird man Nocht und Mayer recht geben, wenn sie sagen, daß ein positives Ergebnis zwar die Diagnose sichert, ein negatives das Vorhandensein von Malaria aber nicht ausschließt (46). Als diagnostisches Hilfsmittel möchten wir die Reizverfahren heute schon nicht mehr entbehren.

Literatur.

1. Mayer, M., Ergebnisse und Probleme der Malariaforschung im Kriege. Sonderabdruck aus der Deutschen med. Woch., 1919, Nr. 3.
   Ziemann, H., Die Malaria. Handbuch der Tropenkrankheiten, herausgegeben von C. Mense, 1918, 2. Aufl., 5. Bd., S. 13. Leipzig, J. A. Barth.
2. von Draga, Th., Die experimentelle Aktivierung latenter Malariafälle. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 4.
3. v. Dziembowski, Ein Malariarezidiv nach Typhusimpfung. Deutsche med. Woch., 1915, Nr. 45.
4. Grundmann, Über chemotherapeutische Versuche usw. Arch. für Schiffs- und Tropenhygiene, 1918, Bd. 22, H. 4 u. 5.
   v. Dziembowski, l. c.
5. Morawitz, P., Malaria. Jahreskurse für ärztl. Fortbildung, Oktoberheft für 1918.
6. v. Draga, Th., Die experimentelle Aktivierung latenter Malariafälle. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 4.
7. Brauer, G., Über Mobilisierung von Malariaparasiten im Blute. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 4.
   Kabelik, Einige Bemerkungen zur Pathogenese und Pathologie der Malaria. Wien klin. Woch., 1917, Nr. 51.
8. Biedl, A., Studien über Malaria. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 17.
9. Grundmann, l. c.
10. Müller, L. R., Über die Behandlung des Wechselfiebers. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 5.
11. Schmidt, R., Über Proteinkörpertherapie usw. Med. Klin., 1916, Nr. 7.
12. Müller, R., Über ein neues Anwendungsgebiet usw. Wien. klin. Woch., 1916, Nr. 27.
    Saxl, P., Bemerkungen dazu. Wien. klin. Woch., 1916, Nr. 30.
13. Saxl, P., Die Behandlung v. Typhus mit Milchinjektionen. Wien. klin. Woch., 1916, Nr. 13.
14. Weichard, Münch. med. Woch., 1918, Nr. 22.
15. Müller, E. Fr., Münch. med. Woch., 1918, Nr. 46.
16. Neuschloss, S., Über die künstl. Ausschwemmung d. Malariaparasiten ins Blut. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 4.
17. Schittenhelm und Schlecht, Erfahrungen über die Malaria usw. Deutsche med. Woch., 1918, Nr. 12.
    Dieselben, Über den Wert provokatorischer Adrenalininjektion bei latenter Malaria. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 47.
    Frey zit. nach Schittenhelm und Schlecht, l. c.
    Oehme, C., Über die diagnostische Verwendung v. Adrenalin usw. Deutsch. Arch. f. klin. Med., 1917, Bd. 122, H. 2 u. 3.
18. Seyfarth, C., Praktische Ratschläge für die Behandlung der Malaria. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 17.
    Derselbe, Merkpunkte und Ratschläge für die Diagnose der Malaria. Berl. klin. Woch., 1918, Nr. 39.
19. May, Erfahrungen an über 1000 Malariakranken i. d. Heimat. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 38.

20. Zit. nach Morawitz, l. c.
21. Meyer u. Gottlieb, Die experimentelle Pharmakologie, 3. Aufl., 1918, S. 518 f. Berlin-Wien, Urban u. Schwarzenberg.
22. Janni, zit. nach Ziemann, l. c., S. 311.
23. Kestner, Otto, Innere Sekretion, Bukarest 1918, S. 37 ff.
24. Derselbe, ibidem, S. 39 ff.
25. Rosenow, G., Über die Wirkung des Adrenalins auf die Blutverteilung beim Menschen. Deutsch. Arch. f. klin. Med., Bd. 127, H. 1 u. 2.
26. Helly, Zur Rolle der Milz und Leber bei Malaria. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 35.
27. Mandoki u. Maule, Erfahrungen über die Behandlung Malariakranker usw. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 7.
28. Minarek, K. u. Schopper, K. J., Zur Therapie der tropischen Malaria. Wien. kl. Woch., 1917, Nr. 14.
29. Zit. nach Kabelik, l. c.
30. Trincas, zit. nach Ziemann l. c., S. 311.
31. Ziemann, l. c., S. 342.
32. Reinhard, P., Über Provokation latenter Malaria usw. Münch. med. Woch., 1917, Nr. 37.
33. May, Erfahrungen an über 1000 Malariakranken usw. Münch. med. Woch., 1918, Nr. 38.
34. v. Heinrich, Mischinfektionen u. Latenzerscheinung der Malaria. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 42.
35. Deutsch, F., Schwarzwasserfieber nach Röntgenbestrahlung d. Milz usw. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 7 und 29.
36. Kißkalt, K., Über Malariarezidive. Deutsch. med. Woch., 1917, Nr. 49.
37. Deutsch, l. c.
Nocht u. Mayer, Die Malaria, 1918, S. 43. Berlin, Springer.
38. Appel, Über die Ursachen der Malariarückfälle. Wien. klin. Woch., 1917, Nr. 29.
39. Ziemann, l. c., S. 311.
40. Salatschek, K. u. Falta, K., Über Neosalvarsan- und intravenöse Chininbehandlung der chron. Malaria. Münch. med. Woch., 1917, Nr. 3, Feldärztl. Beilage.
41. Munk, Malaria. Med. Klin., 1917, Nr. 8.
42. Ziemann, l. c., S. 394 f.
43. Hoffmann, W., Über Erfolge regelrecht durchgeführter Malariaprovokationen. Deutsch. med. Woch., 1918, Nr. 28.
44. Ziemann, l. c., S. 395.
45. Plehn, Zur Parasitologie, Klinik und Therapie der Malaria. Zeitschr. f. ärztl. Fortbildung, 1918, Nr. 24.
46. Nocht, B. u. Mayer, M., l. c., S. 17.

Lebenslauf.

Ich, Peter Sassen, wurde als Sohn des Kaufmanns Wilh. Sassen und seiner Ehefrau Berta, geb. Ramachers, am 15. Februar 1888 zu Wegberg, Rhld., geboren. Nach in Eschweiler, Rhld., bestandenem Gymnasialabitur studierte ich zunächst vier Semester Rechts- und Staatswissenschaft, ging dann zum medizinischen Studium über und bestand nach fünf weiteren Semestern in Rostock das ärztliche Vorexamen. Alsdann studierte ich an der Universität Berlin weiter. Zu Kriegsbeginn trat ich als Kriegsfreiwilliger ein. Da ich inzwischen neun medizinische Semester hatte, wurde ich zum Winterhalbjahr 1916/17 zur Beendigung des Studiums nach Rostock kommandiert. Dort legte ich März 1917 das medizinische Staatsexamen mit „gut“ ab. Meine Approbation datiert vom 6. April 1918. Seit meiner Einstellung arbeitete ich etwa ein und ein halbes Jahr in Lazaretten, die übrige Zeit stand ich als Bataillonsarzt beim II. Bataillon 1. Garde-Reserve-Fußartillerie-Regiments. Seit der Demobilisierung gehöre ich dem Ersatzbataillon dieses Regiments an.

Tübingen, im Februar 1919.